N. 96. M. 92.

Lane Medical Library

Aus der II. Mediz. Klinik der Charité
zu Berlin
(Direktor Geheimrat Professor Dr. F. Kraus)

NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE

Über die Erythrozytenresistenz im allgemeinen mit besonderer Berücksichtigung der Saponinresistenz bei Saponinvergiftung

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
AN DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

von
Aron Schmul Kagan
aus Rußland.

Tag der Promotion: 2. August 1913.

Hermann Blanke's Buchdruckerei, Berlin C. 54,
Kleine Rosenthalerstraße 9.

20573
1913

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geheimrat Professor Dr. Kraus.

Meinen lieben Eltern!

Über die Erythrozytenresistenz im allgemeinen mit besonderer Berücksichtigung der Saponinresistens bei Saponinvergiftung.

Unter Resistenz der roten Blutkörperchen verstehen wir die Widerstandsfähigkeit der Erythrozyten gegenüber sie auflösenden schädlichen Einwirkungen, sei es physikalischer Natur, wie z. B. Resistenz gegen thermische Einflüsse, elektrische, hypotonische Salzlösungen (Osmose) sei es chemischer Natur gegen Alkalien und Säuren. Als Resistenzmaß der Erythrozyten dient der Grad ihrer Fähigkeit das HB festzuhalten gegenüber einem nach seiner Lösungskraft genau dosierten Agens. Man unterscheidet eine Hämolyse in vitro und in vivo. Körper, die in vivo lösen, brauchen nicht in vitro zu lösen (Phenylhydrazin) und umgekehrt (Saponin). Helvellasäure macht beides. Beim Zusammenbringen der Erythrozyten mit der sie auflösenden Substanz (es kann auch ein thermischer Einfluß sein: Verbrennung oder Erfrieren) verfällt das nicht resistente rote Blutkörperchen der Hämolyse, das heißt, das HB tritt aus dem Plasma heraus (Hb-Diffusion). Wenn dieses in vivo stattfindet, so hat man eine einfache Hbämie. Die zurückgebliebenen blassen Erythrozytenstromata, die jetzt kein HB enthalten, nennt man Blutschatten. Wenn diese Blutschatten außerdem noch durch fettlösende Mittel aufgelöst werden, so nennt man diesen Prozeß Erythrozytolyse.

Schon bei jeder mechanischen Alterierung des Erythrozyten tritt das HB aus dem Stroma heraus, weil

es mit dem letzten chemisch nicht fest verbunden ist. Man beweist das mit einfachen Experimenten. Schüttelt man das Blut mit Quecksilber oder vertreibt man den Erythrozytenbrei mit Glasperlen, so tritt das HB aus den Zellen heraus (Pascucci[73]).

Hamburger [32]), der zuerst den Resistentbegriff genauer definiert hat, zeigte, daß die roten Blutkörperchen bei hypertonischen Lösungen eine Schrumpfung erfahren, bei hypotonischen dagegen eine Quellung erleiden. Beides führt zur Schädigung der Zelle und zur Haemolyse. Nolf[67]) meint, daß der Austritt des HB nach den Gesetzen der Diffusion und Osmose erfolgt. Köppe, [49]) der darüber viel gearbeitet hat, ist überzeugt, daß „die Zerstörung der halbdurchlässigen Wand der roten Blutkörperchen infolge des Unterschiedes im osmotischen Drucke“ innen und außerhalb der Blutzellen das Wesentliche bei der Haemolyse sei. Noch weiter gingen v. Baumgarten [8]) und Rößle [87]), indem sie nicht nur auf osmotische Verhältnisse achteten, sondern auch die morphologischen Veränderungen bei diesem Prozeß verfolgten. v. Baumgarten[8]) gewann aus seinen Versuchen die Ueberzeugung, daß die schädlichen Agentien, wie Blutgifte, eine direkte chemische Destruktion der roten Zellen nicht hervorrufen. Das Stroma wird nur derart geändert, daß infolge der „molekularen Alteration“ die normale Permeabilität (Semipermeabilität) des Stromas sich ändert; die Zelle quillt oder schrumpft. Die primäre oder sekundäre (anfangs handelt es sich um Schrumpfung) Quellung steigert den osmotischen Druck und das HB „exosmiert“ in die umgebende Flüssigkeit. Der Angriffspunkt des Haemolysins ist aber nicht das HB, sondern das Stroma, mit welchem das Gift in eine chemische Bindung oder eine mehr weniger starre Lösung eingeht. Dagegen ist Grawitz[31]) der Meinung, daß die Blutgifte „plasmotrop“ wirken, indem sie die Blutkör-

perchen nur funktionell schädigen und ihre vitale Resistenz gegen die lytische Wirkung der Leber und Milz herabsetzen.

Die neuesten Autoren auf diesem Gebiete sind Port[78]) und Sandaya[93]), die die Vorgänger bei der Haemolyse scharf in zwei Gruppen geteilt haben. Sie zeigten, daß die beiden Arten der Haemolyse — eine durch hypotonische Lösungen, bei welcher die osmotischen Verhältnisse das maßgebende sind — und die zweite Art durch andere Blutgifte, die das Stroma des Erythrozyten angreifen, nichts miteinander zu tun haben.

Einen starken Beweis dafür, daß die osmotische und lypolytische Haemolyse etwas verschiedenes sind, liefert schon die ungleiche Wirkung der Temperatur. Während Zyklamin in Verdünnung 1:1000 die Blutzellen bei 40° C momentan auflöst, braucht es bei 0° C. schon 15 Minuten, um die totale Haemolyse herbeizuführen. Hingegen wird die Haemolyse durch Salzlösungen durch eine niedrigere Temperatur beschleunigt (Kiß[46]).

Die zweite Art der Haemolyse, welche von dem chemischen Bau der roten Blutkörperchen und zwar von der Art und Menge ihrer Lipoide abhängt, wird außer von Chloroform, Aether und Benzin und ähnlichen fettlösenden Körpern, durch pflanzliche und tierische Gifte, wie Bakteriengifte, Schlangengifte, und ähnliche spezifische Haemotoxine repräsentiert. Entsprechend den zwei verschiedenen Arten von Haemolyse können wir jetzt also auch zweierlei Formen von haemolytischer Resistenz unterscheiden, die eine gegen die physikalisch wirksamen Schädigungen des osmotischen Gleichgewichts, und die andere gegen lipolytische Blutgifte, bei der die Affinität der letzteren zu den Lipoiden der Erythrozyten von Wichtigkeit ist. In der letzten Zeit wiesen noch Port[77]) und nachher

Masing[51]) darauf hin, daß bei verschiedenen Blutarten die Resistenz der Erythrozyten gegen hypotonische Lösungen wie gegen lipolytische Gifte (Saponin, Pyrodin) von dem P-Gehalt (genauer HP04 Jonen) der Erythrozyten abhängig sei. Masing[51]) hat diese Verhältnisse sogar genau quantitativ geschildert. Er zeigte, daß sich bei der Pyrodinanaemie der Lipoid P in den resistenteren Zellen nicht erheblich vermehrt, dagegen vermehrt sich der Gesamt-P-Gehalt auf's doppelte, wobei speziell der Nocklein Phosphor auf's zehnfache der Norm ansteigt.

Overton[69]) und nachher Landsteiner und Eisler[53]) zeigten, daß die Blutgifte die Lipoidhüllen der roten Blutkörperchen angreifen. Veränderungen der Permeabilitätsverhältnisse in der Erythrozytenmembran oder völlige Zerstörung derselben sind auch nach Frei[24]) die Bedingung für die lipolytische Haemolyse. Er präzisiert es folgendermaßen: „Permeabilisierung der Lipoidhüllen der Erythrozyten ist das wesentliche im haemolytischen Vorgang." Auch der Grad der Haemolyse, den ein Blutgift bewirkt, das heißt sein haemolytisches Vermögen, ist um so höher, je größer die Löslichkeit dieses Giftes in Lipoiden ist (Höber[37]).

Wenn wir jetzt auf die zwei vorhin unterschiedenen Arten von Erythrolyse zurückblicken, so kann man sagen, daß die eine von v. Limbeck[55]) und Hamburger[32]) zuerst beschriebene — physikalische Erytrolyse — eine Auflösung der roten Blutkörperchen in hypotonischen Lösungen darstellt, wobei der osmotische Druck allein wirkt. Daß dagegen die andere, physiko-chemische eine Lipolyse darstellt, bei der die Osmose keine wesentliche, jedenfalls eine höchstens untergeordnete Rolle spielt, bei der vielleicht das Gift sozusagen die Lipoidmembran der Erytrozyten durchlöchert, so daß das HB in Tropfen heraustritt.

Das ist selbstverständlich nur eine bildliche Vorstellung, wie es wirklich im Einzelnen geschieht, ist bis jetzt noch unklar.

Infolgedessen werden auch praktisch zwei Arten von Resistenz der Erytrozyten bestimmt

1. gegen hypotonische Kochsalzlösungen und
2. gegen lipolytische Blutgifte.

Mit der Bestimmung der osmotischen Resistenz haben sich v. Limbeck[55]) und Mosso[65]) viel beschäftigt, sie präzisierten auch die Begriffe der maximalen und minimalen Resistenz. „Die schwächste Salzkonzentration, bei der eben noch kein HBverlust erfolgt, bei der also auch die schwächsten Erytrozyten noch Widerstand leisten, hat v. Limbeck[53]) als Minimumresistenz bezeichnet". „Die Lösung von unmittelbar vorhergehender Konzentration, in der also die meist resistenten Erytrozyten noch unversehrt bleiben, hat Mosso[65]) mit dem Namen „Maximumresistenz" bezeichnet."

Bei praktischen Versuchen läuft das darauf hinaus, daß wir bei Ueberschreitung der Minimalgrenze schon eben eine kleine lackfarbene Schicht über den zu Boden gesunkenen Blutkörperchen zu sehen bekommen. Wenn wir ebenso die Maximalgrenze überschreiten, so wird die Flüssigkeit ganz lackfarben, weil alle, sogar die stark widerstandsfähigen Blutkörperchen, gelöst sind.

Man unterscheidet daher im praktischen Versuch:

1. totale Nichtlösung,
2. partielle Lösung und
3. totale Haemolyse.

Die letztere wird eingeteilt in:

a) makroskopische totale Haemolyse und
b) totale Haemolyse auch bei mikroskopischer Prüfung.

Die mikroskopische totale Haemolyse wird bestimmt, indem wir mit der Capillare den Bodensatz der makrosko-

pischen totalen Lösungen Stufe für Stufe prüfen, bis wir an dasjenige Röhrchen kommen, in welchem kein Bodensatz mit intakten Blutkörperchen mehr vorhanden ist.

Wir möchten noch hervorheben, daß wir die partielle Lyse im Sinne von Handowsky als eine totale Lösung der schwächeren Erythrozyten, nicht etwa als eine teilweise Lösung aller Erythrozyten betrachten.

Bei den Versuchen zeigte es sich nun, daß die Grade beider Haemolysen (der osmotischen und lipolytischen einander nicht zu entsprechen brauchen. Rywosch[90]) meinte zwar, daß im Gegenteil die roten Blutkörperchen verschiedener Tiere umso größere Resistenz gegen Saponin (ein in vitro wirksames lipolytisches Blutgift) zeigten, je geringere Resistenz sie gegen hypotonische Lösungen haben. Indessen ist es doch nicht so, wie Rywosch sagt, daß nämlich eine der anderen widerspricht, d. h. ein entgegengesetztes Abhängigkeitsverhältnis beider Gifte besteht, sondern wie Port zeigte, daß die beiden Arten der Resistenz ganz unabhängig voneinander seien, z. B. in einem Falle bleibt die osmotische Resistenz normal, wenn die Saponin-Resistenz sich vermindert (Rambousek[82]) bei Bleitieren); bei Pyrodinanaemie steigen beide Resistenzen. (Marawitz und Pratt[63]).

Ferner finden wir, daß dieselben lipolytischen Schädlichkeiten auf Erythrozyten verschiedener Tierarten ungleich wirken, obwohl die osmotischen Verhältnisse der verschiedenen tierischen Erythrozyten ungefähr die gleichen sind. Kurt Meyer[60]) hat das Gesetz aufgestellt, daß die Resistenz der Erythrozyten gegenüber Saponin von dem Quotient Lezithin-Cholesterin in den roten Blutkörperchen abhängt. Je mehr Cholesterin im Stroma des roten Blutkörperchen vorhanden ist, desto mehr ist der Erythrozyt vor der lypolytischen Haemolyse geschützt.

Die Saponin-Haemolyse beruht nach Kurt Meyer in einer Auflösung des Saponins im Lezithin, wobei nur ein Teil des Saponins an das Cholesterin gebunden wird. Je reichlicher sich das letztere im Blute befindet, um so kleiner wird die Menge des freien von Cholesterin ungebundenen Saponins, das in giftige Verbindung mit Lezithin eingehen kann.

Auch Port[79]) meint, daß bei der Saponin-Haemolyse ähnlich wie bei der Sublimathaemolyse, eine Auflösung des Lezithins in Saponin bezw. in Sublimat stattfindet. In allen anderen Punkten indes sind die beiden Vorgänge ganz verschieden.

Lezithin beschleunigt bezw. verstärkt die Sublimat-Haemolyse (Sachs[92]), während die Wirkung des Saponins durch Zusatz von Lezithin eher gehemmt wird. (Arrhenius[3]). Dann schützt das Cholesterin gegen die Saponin-Haemolyse (Ransom[83]), Kobert[47]), nicht aber gegen Sublimathaemolyse (Port[79]).

Schon vorher hatte Pasucci[78]) hinsichtlich dieser Frage interessante Versuche angestellt. Er studierte die Vorgänge der Haemolyse durch Saponin an den „künstlichen Blutkörperchen", die er sich aus Seidenstoffmembranen durch Imprägnation derselben mit Cholesterin und Lezithin dargestellt hatte. Dabei stellte es sich heraus, daß die „künstlichen Blutkörperchen" umso resistenter waren, je weniger Lezithin und je mehr Cholesterin sie enthielten. Reine Lezithinmembranen wurden viel schneller angegriffen, als reine Cholesterinmembranen. Pasucci[78]) und nach ihm Rywosch[90]) schlossen daraus, daß Lezethin bei diesen Vorgängen eine größere Rolle spielt, als Cholesterin. Man könnte daraus vielleicht einen anderen Schluß ziehen: das Cholesterin hat wahrscheinlich eine stärkere Affinität zum Saponin, es reißt es sofort an sich und erst, wenn das Cholesterin „gesättigt" ist, fängt die bindende oder lösende Wirkung des Saponins mit

Lezithin an. Dem Cholesterin kann nur eine Schutzwirkung zugeschrieben werden; die giftige Verbindung dagegen ist das Saponin-Lezithin, sonst könnte man sich nicht die starke Resistenz der Blutkörperchen derjenigen Tierarten erklären, die viel Cholesterin enthalten.

Man konnte auch bei der Haemolyse durch andere lipolytische Blutgifte die Schutzwirkung des Cholesterin nachweisen. So fanden eine sehr starke Hemmung der Tetanolysinwirkung durch Cholesterin Landsteiner und Eisler[53]), Kyes und Sachs[52]). Auch Noguchi[68]) konstatierte derartiges bei der Haemolyse durch Agarcin, Saponin, Tetanolysin.

Auch Arrhenius und Madsen[5]) führten die neutralisierende Wirkung des Normalserums in größeren Mengen gegenüber dem Tetanolysin auf dessen Cholesteringehalt zurück.

Die Mengen dieser Lipoide-Cholesterin und Lezithin in den Erythrozyten verschiedener Tiere hat Abderhalden in seiner „quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes“ genau bestimmt.

Nach ihm befinden sich in 1000 Gewichtsteilen der roten Blutzellen beim Schweine Cholesterin 0,489, Lezithin 3,456, beim Pferde Ch. 0,661, Lez. 4,855, beim Kaninchen Ch. 0,720, Lez. 4,627, beim Schaf Ch. 2,360, L. 3,379, beim Rind Ch. 3,379, Lez. 3,748.

Die Lezithinmenge ist ungefähr die gleiche, beim Cholesterin dagegen sehen wir starke Schwankungen (von 0,4—3,3), der Rindererythrozyt hat 6 mal soviel Cholesterin wie der Schweineerythrozyt und ist deshalb gegen litolytische Blutgifte resistenter. Nicht gegen alle Blutgifte, weil es keine absolut starke, resp. schwache Blutarten gibt, die sich gegen alle haemolytische Agentien gleichmäßig verhalten (Rywosch[90]).

Auch sind in ihrer Wirkung auf verschiedene Blutarten nicht alle Blutgifte gleich. Arachnolysin und eben-

so Krotin wirken ungleich auf verschiedene Blutarten; Saponin dagegen zeigt in dieser Beziehung keine wesentlichen Unterschiede (Kobert[47]).

Der Quotient Lezithin-Cholesterin für die obengenannten Tiere ist folgender: Pferd 7,345, Schwein 7,067, Kaninchen 6,426, Schaf 1,428, Rind 1,109.

Dieses bedeutet, daß je mehr Cholesterin der Erythrozyt enthält und je kleiner sein Lezithin-Cholesterin Quotient ist, desto resistenter ist er gegen Saponin.

Diese Verhältnisse werden bei der Darstellung der Saponinhaemolyse noch nähere Berücksichtigung finden.

Ueber erythrolytische anaemisierende Blutgifte.

Bei den Blutgiften werden unterschieden diejenigen, die die roten Blutkörperchen in vivo und in vitro lösen, wie z. B. AsH_3 und Helvellasäure, dann eine Gruppe, welche Erythrozyten nur in vitro, wie Saponin und eine andere die wesentlich in vivo auflösen, wie Pyrodin.

Bei den in vivo lösenden Giften unterscheiden wir zwei Arten:

1. erythrolytische Gifte, die wesentlich nur HBämie Auslaugung des HB und lipolytische Lösung des Stroma erzeugen, wie Pyrogallol, Helvellasäure, Gallensäure und
2. erythrorrhektische Gifte, wie Pyrodin und Toluylendiamin.

Die letzten zwei anaemisierenden Haemolytica bilden in vivo durch Absprengung oder Plasmochise Mikroszyten und Heinz'sche Körperchen mit erhöhtem HBgehalt. Diese sind durch morphologische Degeneration der roten Blutkörperchen (Dysmorphie) entstandene, kleine homogene mit einem Derivat des Blutfarbstoffes beladene Teile der Erythrozyten, die Schil-

ling-Torgau als Kapselkörper deutet. In den Heinzschen Körperchen ist das HB in einer hyperoxyphilen, veränderten Form, die nicht Met HB ist, vorhanden. Nach Ehrlich werden sie „haemoglobinämische Innenkörper" genannt.

Bei den einfachen haemolytischen Giften wird das Stromalipoid gelöst und das HB wird infolgedessen frei, tritt aus und trennt sich von dem Stroma (einfache Erytrolyse). Bei der erythrorrhektischen Gruppe werden die roten Blutkörperchen morphologisch zersprengt und das HB bleibt an den zersprengten Partikeln mit seinem Stroma vereint (Heinz'sche Körperchen).

Auf den unlöslichen Heinz'schen Körperchen beruht auch die erhöhte Resistenz der Erythrozyten gegen erythrorrhektische Blutgifte. Diese Körper sind tatsächlich absolut resistent gegenüber dem destillierten Wasser und übrigen fettlösenden Agentien, wie Saponin, Chloroform. (Pappenheim und Suzuki).

Die Ursache, warum die Erythrorrhektica und sonstige Blutgifte nur in vivo wirken und nicht in vitro, führt Pappenheim darauf zurück, daß das erythrorrhektische Gift in den Körper eingeführt zu einer anderen wirksamen Verbindung abgebaut wird. Pappenheim betont noch besonders, daß die Blutkörperchen in der Zirkulation selbst von den im Körper entstehenden Blutgiften angefallen und in erythrorrhektische Degeneration versetzt werden. Ebenso wird das HB selbst in der Zirkulation angegriffen und so bilden sich hier die Heinz'schen Körperchen.

Von den obengenannten Erythrorrhektica wirkt das Toluylendiamin in vivo stark haemolytisch, in vitro dagegen nur schwach, fast gar nicht (Kobert[48]). Ebenso wie Pyrodin wirkt es in vivo Met HB bildend, Heinzsche Körperchen bildend und deshalb resistenzerhöhend.

Suzuki[102]) meint, daß es auch in vitro MHB bezw. Haematin bildet; Kobert[48]), Joannovicz und Pick[41]) sind der Meinung, daß dies nicht der Fall ist.

Es soll hier bemerkt sein, daß Hydroxylamin und Pyrodin schon in vitro MHB bilden. Nach Joannovicz und Pick[41]) wird das Toluylendiamin in der Leber abgelagert oder gebunden; es spaltet dort Lipoide ab, welche haemolytisch wirken und die roten Blutkörperchen zum Zerfall bringen. Der Harn wird dabei ikterisch braun, diese Vergiftung löst eine Art von haemolytischen Ikterus aus aber mit erhöhter Resistenz der Erythrozyten. Der bloße Blutzerfall allein ohne Funktionsstörungen der Leberzellen führt nicht zum haemolytischen Ikterus. Daß bei Behandlung mit diesem Gifte etwas neues in der Leber auftritt, zeigt die Tatsache, daß der Alkoholextrakt der Leber nach Vergiftung mit Toluylendiamin stärkere haemolytische Wirkung aufweist, wie der normale Extrakt.

Wir wenden uns nun zu einem anderen Blutgift, das ein prinzipiell ähnliches Schicksal im Körper durchmachen soll, wie Toluylendiamin, nämlich an Benzidin. Subkutan einverleibt bedingt Benzidin beim Kaninchen eine Vermehrung der maximalen und minimalen Resistenz der Erythrozyten gegen hypotonische Nacl-Lösungen. Diese Resistenzerhöhung wird von Handrick[34]) dadurch erklärt, daß Benzidin eine Zerstörung der roten Blutkörperchen hervorruft und daß durch die nachfolgenden regenerativen Vorgänge im Knochenmark junge resistentere Erythrozyten ins Blut geworfen werden. Diese Erklärung scheint uns aber ungenügend zu sein, denn zu einer Regeneration bei toxischen Anaemien kommt es auch bei den Blutgiften, die verringerte Resistenz machen. Auch bei Pyragallol und Pyrodinvergiftungen treten junge resistentere Erythrozyten auf und in der Handrock'schen Erklärung würde somit kein Unterschied gegenüber der Pyrodinvergiftung liegen,

die doch etwas besonderes ist. Die bloßen, jüngeren Erythrozyten sind ohne weiteres nicht resistenter und das besonders beim Benzidin müßte sein, daß dieser Stoff im Gegensatz zu Pyrodin eine eigenartige Myelotoxikose hervorruft, durch welche die neugebildete junge Erythrozyten von erhöhter Resistenz gebildet werden, was aber gar nicht bewiesen ist. Bei der Pyrodinvergiftung handelt es sich jedenfalls um direkte toxische Veränderungen, der zirkulierenden Erythrozyten im Sinne einer erhöhten Resistenz.

Dagegen dürfte das Benzidin in vivo weder Erythorrhexis noch MHBbildung, noch Pachydermie erzeugen. Sondern man muß annehmen, daß es in der Leber ähnlich wie in der Milz haemolytische Lipoide bildet und frei macht, die ihrerseits die Erythrozyten zerstören, also indirekte Giftwirkung ausüben (Adler[2]). Diese Hypothese von der Bildung der Haemolysine in der Leber durch Vergiftung mit Toluylendiamin, Benzidin wurde zuerst von Nolf aufgestellt. Hingegen meint Grawitz, daß diese Gifte die Erythrozyten nur plasmotrop dermaßen verändern, (abschwächen), daß sie leichter der lytischen Wirkung der Leber und Milz anheimfallen.

Den Vorgang bei der Oelsäurehaemolyse in vivo erklären sich Faust[27]) und Tallquist auch dermaßen, daß die Oelsäure die roten Blutkörperchen nur schädigt, der schließliche Zerfall derselben erst in der Milz, Leber und Knochen stattfindet. Derselbe Vorgang, meint Tallquist, spiele sich auch bei der Pyrodinaemie ab.

Zur MHB kommt es bei Benzidin in vivo nie, in vitro dagegen erzeugt Benzidin MHB. Auch sah Adler[2]) bei der Behandlung seiner Versuchstiere (Kaninchen, Hunde) mit Benzidin exzitative Stimmung wie bei den kokainvergifteten Tieren und Glykosurie.

Diese zwei Gifte, Toluylendiamin und Benzidin, stellen zusammen mit Nitrobenzol, Pyrodin und Hydro-

xylamin einen besonderen Typus der chromotoxischen Haemolyse dar.

Hierher muß auch Helvellasäure gerechnet werden, die nicht rein haemolytisch wirkt, sondern sie zuerst das HB bindet, nachher auflöst, wonach dann erst eine reichliche MHB bildung auftritt (Kobert[47]). Ganz isoliert stehen die gasigen Blutgifte, die feste Verbindungen mit HB oder MHB eingehen, wie COHB, CNHB, SMHB.

In vivo erzeugen auch Nitrite, Hydroxylamin (nach Dora Friedstein[30]) auch in vitro), Pyrogallol, Anilin, Nitrobenzol eine MHB-bildung (Domarus[20]), Kunkel[50]). Bei Vergiftung mit $KClO_3$ fand Kunckel MHB in den roten Blutkörperchen intra vitam. Bei den meisten dieser Gifte entsteht noch als Nebenprodukt das Haematin.

Die uns hier am meisten interessierenden Blutgifte — die Saponie — befinden sich in etwa 150 Pflanzen; sie sind Glykoside, die ebenso wie Seife (Sapo) mit Wasser Schaum geben. Sie sind in Aether und Chloroform unlöslich, dagegen in warmem unverdünnten Alkohol gut löslich. In kleinen Dosen wirken sie auf den Speichelfluß anregend und auch diuretisch. Für motorische und sensible Nerven und auch Muskeln stellen die Saponine schwere Gifte dar. Intravenös gespritzt, erzeugen sie bei Tieren starken Durst, dann tritt Koma ein und schließlich der Tod infolge zentraler Respirationslähmung. Nach Kunkel haben die verschiedenen Saponine in vitro verschieden starke erythrolytische Eigenschaften, am schwächsten in vitro das Zyklamin. Schon Kunkel gibt an, daß ihr Verhalten in vivo gerade umgekehrt ist, und daß hier das Zyklamin gerade die stärksten anaemisierenden Eigenschaften in vivo haben soll. Zyklamin soll außer starker HBurie, Entzündungen des Herzens, der Nieren, des Darmes verursachen und von allen Saponinen der stärkste Haemolysator sein.

Auch Kobert[47]) fand bei seinen zyklaminvergifteten Katzen und Hunden HB und MHB im Harn, blutige Imbibition des Darmes und HBurische Zylinder in den Nieren.

Die Meinung, daß die Saponine in vivo starke Haemolysatoren bezw. anaemisierende Agentia seien, konnten wir indessen bei unseren Versuchen nicht bestätigen. Die schwache bezw. fehlende haemolytisch anaemisierende Eigenschaft in vivo erklärt Pappenheim damit, daß bei der Inkorporation in vivo die die Erythrozyten umhüllenden Cholesterine des Blutplasma eine ablenkende Schutzwirkung ausüben, wodurch die Erythrozyten der Einwirkung des Saponins entzogen werden. Es tritt also durch die Einverleibung eine Abschwächung der erythrolytischen Wirksamkeit des Saponins ein; die durch Abbau (Reduktion) entstandenen Giftprodukte sind in vivo nicht so stark wirksam, wie das genuine Gift in vitro. Bei der anderen oben besprochenen Gruppe war es gerade umgekehrt, das Gift war in vitro inert und wurde erst in vivo aktiviert. Beim Pyrodin fanden wir erst durch die Einverleibung das Auftreten einer haemolytischen Wirkung, die auf die erst im Körper selbst auftretenden wirksamen Abbauprodukte des Giftes bezogen werden kann. Bei der Erklärung des Saponinschicksals im Organismus haben zuerst Isaak und Möckel[42]) betont, daß die Saponinvergiftung (mit Zyklamin haben sie nicht gearbeitet) überhaupt keine haemolytisch-haemotoxische Anaemie zur Folge hat, sondern Anaemien von myelopatischen Typus (myelopatische Erytroblastose) hervorruft, deren Prototyp die perniciöse Anaemie sein soll. Sie konstatierten bei ihren Versuchen mit Saponin (ebenso wie später auch Handrick[34]) eine starke Hyperplasie des Knochenmarks. Isaak und Möckel[42]) fanden ferner bei wiederholter intravenöser Injektion von 0,3 mg Saponin angeblich eine starke Megalozytose und Megalo-

blastose, auch eine leucämoide Metaplasie der Milz und typische myeloische Herde in den Leberkapillaren. Sie nahmen eine direkte Einwirkung des Giftes auf das Knochenmark an, eine primäre toxische Myelopathie. Pappenheim und Szecki[71]) kamen im ganzen zu denselben Ergebnissen wie Isaak, daß nämlich in der Tat der Angriff der Saponinwirkung nicht im zirkulierenden Blut, sondern im Knochenmark sitzt, sie bestreiten aber, daß es zu einem perniziosaähnlichen Prozeß kommt. Sie fanden nur eine myelotoxische Erythroblastose von normoblastischen Typus, ferner keine Hyperchromie, keine auffallende Makrozytose, keine Erythrorrhexis und Mikrozytenbildung, sondern nur Normoblasten, also überhaupt keine haemotoxische, regenerative Anaemie. Sie meinen, daß die bei Saponin auftretenden großen Erytroblasten gar keine Megaloblasten sind, auch nicht von regenerativem Wert, sondern, daß sie durch Abstoßungserythroblastose infolge der primären Knochenmarksreizung ins Blut kommen. Es besteht eine primäre Knochenmarksvergiftung, nicht eine Regeneration von roten Blutkörperchen nach vorhergegangener Haemolyse derselben.

Vor allem fehlt im Blute das typische degenerative Blutbild der perniziösen Anaemie mit seinen vergrößerten und hyperoxyphilen Erythrozyten, wie es durch Phenylhydrazinvergiftung, auch Toluylendiamin (Domarus) alles MHB bildende Erythrorrhektica, hervorgerufen wird.

Bei Saponinvergiftung aber fehlt nach den Versuchen von Pappenheim und Szecki[71]) jede ausgesprochene Anosozytose und Hyperoxyphilie. Daß auch die Resistenzverhältnisse bei der Saponinvergiftung andere sind, wie bei der perniziösen Anaemie, bei der nach Türks Angaben die Resistenz erhöht sein soll, wird sich aus unseren unten mitgeteilten Versuchen ergeben.

Die Saponinvergiftung ist also in vivo überhaupt kein Prototyp einer haemolytischen Anaemie, als welche doch heute nach dem Vorgang von Pappenheim und Lazarus die perniziöse Anaemie, sogar auch von Nägeli[65]) und Türk[106]), aufgefaßt wird. Die Ansicht, daß auch die perniziöse Anaemie eine ausschließlich primäre Myelopathie ist, wird außer von Isaak wohl noch von Ziegler, Elin und Polnitzer[75]) geteilt. Ein reines Haemolyticum, wäre außer AsH2 und Oelsäure vielleicht auch die Helvellasäure (Morchelgift), die also noch zu erproben wäre; vielleicht auch Schlangengift, wenn dessen neurotoxische Komponente zuerst durch Digestion mit Hirnsubstanz absorbiert und entfernt wird. Indessen ist auch beim Schlangengift zu vermuten, daß in vivo die Cholesterine des Plasma eine erythrosozytische Schutzwirkung ausüben könnte.

Schon viele haben längst darauf hingewiesen, daß die Saponine eine Verwandtschaft mit dem Schlangengift besitzen. So meint auch Tappeiner, daß chemisch und pharmakologisch die Saponine dem Schlangengifte ähnlich seien bezw. umgekehrt, die Schlangengifte dem Saponin ähnliche Eigenschaften besitzen. In letzter Zeit hat Faust[26]) einen Beweis dafür erbracht, indem er im Schlangengifte zwei Saponine entdeckt hat. Faust stellt auch die Frage, ob man nicht das Ophiotoxin (das Schlangengifttoxin) als ein tierisches Sapotoxin ansehen soll und es auch in die pharmakologische Gruppe der Sapotoxine einreihen soll. Ein weiterer Beweis hierfür war der Umstand, daß beide — Saponin und Schlangengift — hohe Affinität zu Cholesterin haben und durch dasselbe in ihrer lytischen Wirksamkeit gehemmt oder neutralisiert werden. Ein Unterschied besteht aber insofern, als nur das tierische Toxin, nicht aber das Glykosid durch Lezithin zur Haemolyse und Agglutination aktiviert (Arrhenius[4]) wird.

Im Gegenteil Kurt Meyer[60]) und Frei[29] sahen eine hemmende Wirkung des Lezithin auf die Saponinhaemolyse. Ausführlicher beschreibt derartige Versuche Arrhenius[3]). Dieser Autor fand die Haemolyse durch große Saponinmengen durch Zusatz von Lezithin etwa auf die Hälfte herabgesetzt, bei Behandlung mit kleineren Saponinmengen verstärkte dagegen Lezithin die Wirkung des Giftes.

Ebenso konnte Arrhenius[4]) auch nachweisen, daß die Säurehaemolyse durch Zusatz von Lezithin auf's vierfache erhöht wird; Borsäure löst überhaupt nur dasjenige Blut, das früher mit Lezithin vorbehandelt war.

Auf die Wirkung der Alkalien hat dagegen der Lezithinzusatz keinen merklichen Einfluß.

Die aktivierende Wirkung des Lezithins für das Kobragift tritt besonders deutlich bei den Erythrozyten der cholesterinreichen saponinresistenteren Blutarten hervor (Typus: Hammel), wo das Schlangengift allein nicht ohne weiteres Haemolyse erzeugt, sondern nur agglutiert und erst eines Zusatzes von Lezithin zur Haemolyse bedarf. Kyes[51]) meint, daß bei Zusatz von Lezithin der relative Cholesteringehalt kleiner wird, und erst deshalb tritt Haemolyse ein.

Die Erythrozyten der saponinempfindlichen Tierreihe (Typus: Meerschweinchen), welche nach Kurt Meyer[30]) absolut cholesterinarm, und desto relativ lezithinreich sind, sind schon ohne Lezithinzusatz durch Kobragift haemolysierbar.

Die Schlangengiftempfindlichkeit geht indessen nicht ganz parallel mit der Saponinempfindlichkeit, insofern als das Pferdeblut gegenüber Saponin stark empfindlich ist, gegen Schlangengift dagegen nicht empfindlich sei. (Noguchi[68]), Calmette[18]). Der Unterschied in der Empfindlichkeitsreihe der Blutarten gegenüber dem Saponin und Schlangengift muß seine Erklärung

finden. Nach Kurt Meyer[60]), der die Saponinresistenz auf den Cholesterin-Lezithin-Quotient bezieht, ist sie nicht verständlich. Vielmehr müssen dann, wenn Kurt Meyer[60]) recht hat, die beiden Reihen identisch sein. Wir sind der Ansicht, daß entweder die Saponinempfindlichkeit auf dem Cholesterin-Lezithin-Quotienten, die Resistenz auf dem Lezithin-Cholesterin-Quotient beruht, dann könnte die Schlangengiftempfindlichkeit vielleicht lediglich mit dem absoluten Lezithingehalt steigen oder fallen, oder es könnte die Kobragiftresistenz auf dem absoluten Cholesteringehalt beruhen. Oder aber, es müßte umgekehrt die Schlangenempfindlichkeit eine Funktion des relativen Lezithingehaltes (Lezithin-Cholesterin-Quotient) sein, die Saponinempfindlichkeit bezw. Resistenz aber allein vom absoluten Cholesteringehalt abhängig sein.

Nach dieser Erklärung hängt die Löslichkeit der Erythrozyten gegen Saponin von dem kleineren oder größeren Cholesterinreichtum ab, also nur indirekt vom Lezithingehalt, insofern als ja akzidentell das Cholesterin stets in irgendwelchem Gleichgewichtsverhältnis zum Lezithin steht. Beim Schlangengift hängt die Löslichkeit in erster Linie vom Lezithin bezw. von seinem Relationsverhältnisse zum Cholesterin ab und ist umso größer, je größer im Lezithin-Cholesterin-Quotient der Lezithin-Anteil ist.

Dann liegt ein großer Unterschied zwischen diesen beiden Giften daran, daß das Kobragift als Antigen fungiert und aktiv immunisatorische Eigenschaften zeigt, während bei Saponin, wie aus Handrick'schen und unseren Versuchen hervorgeht, das nicht der Fall ist. Saponin läßt keine Antikörper erzeugen.

Ebenso ungleich ist das Verhalten beider Gifte bei der Haemolyse der Erythrozyten verschiedener Tiere. Während die roten Blutkörperchen des Pferdes sehr empfindlich gegen Saponin sind, sind sie nach

Nogucci und Calmette gegen Kobragift absolut unempfindlich. Das letzte Verhalten gegen Kobragift zeigten auch die roten Blutkörperchen von Rind und Hammel, die schon in schwachen Saponinlösungen der Haemolyse verfallen. Es gibt also noch eine weitere Eigentümlichkeit der Kobrahaemolyse im Gegensatz zur Saponinhaemolyse. Bei Saponin tritt die Haemolyse desto schneller und stärker auf, je stärkere Lösungen man anwendet. Wenn man dagegen zu starke Kobragiftlösungen nimmt, und diese mit den Erythrozyten zusammenbringt, so bleibt die Haemolyse aus. Die roten Blutkörperchen erfahren dabei eine noch unerklärte Aenderung: gegen Säuren und Alkalien werden sie empfindlicher, dagegen lösen sie sich in Saponin, sogar in 2prozentiger Lösung nicht mehr auf. (Bang[6]).

Dieses scheint auf den ersten Blick gegen die Verwandschaft beider Gifte zu sprechen, weil, wenn diese Gifte verwandt wären, eine Summation der Wirkung eintreten müßte. Es muß im Kobragift noch eine andere Komponente sein.

Den schon oben angedeuteten Unterschied im Verhalten beider Gifte zum Lezithin kann man noch durch folgenden Versuch demonstrieren: Versetzt man einerseits die roten Blutkörperchen mit Lezithin und versetzt man andererseits mit Kobragift, sowie Saponin mit fettlösenden Körpern, wie Alkohol und Aethylaether und bringt man nun die mit Lezithin sensibilisierten Erythrozyten einerseits mit Alkohol behandelten Kobragift, andererseits mit Alkohol behandelten Saponin zusammen, so konstatiert man, daß die Kobragiftwirkung auf die mit Lezithin präparierten roten Blutkörperchen gesteigert ist, die Saponinwirkung dagegen sich vermindert hat. (Arrhenius[8]).

Also erhöhen die fettlösenden Körper wie Alkohol die haemolytische Wirkung nur des Kobragiftes auf diejenigen Erytrozyten, die mit Lezithin vorbehan-

delt sind, nicht die Wirkung des Saponins. Anwesenheit von freiem Lezithin steigert auch hier nur die Kobragiftwirkung, nicht die Saponinwirkung.

Die Saponinhaemolyse ist in der Immunitätslehre Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen. Man weiß jetzt, daß die Saponinwirkung durch Cholesterin in vitro gehemmt wird, sowie, daß im Cholesterin der roten Blutkörperchen das Gift einen Angriffspunkt findet. Im Jahre 1901 konnte Ransom[83]) bei einem Versuche beobachten, daß gewaschene Erythrozyten eines Hundes bei Einwirkung von Saponinlösung 1:200 000 aufgelöst wurden; das Vollblut dagegen war bei der Berührung mit einer Saponinlösung 1:40 000 noch ganz intakt geblieben. Ransom erklärt das damit, daß im Serum sich ein Stoff befinden müsse, der eine Schutzwirkung gegen die haemolytische Kraft des Saponins ausübt. Dieser Stoff ist das Cholesterin, das mobil im Serum als Giftableiter fungiert, sowie in den roten Blutkörperchen dagegen als Giftzuleiter wirkt. Behandelte man das Serum mit schwachen Säuren, die wahrscheinlich auf Cholesterin einwirken, so verliert das Serum seine Schutzwirkung.

Zuerst hat schon im Jahre 1891 wohl Kruskal, ein Schüler von Kobert die Schutzwirkung des Cholesterins auf die Saponin-Haemolyse beschrieben (Kobert). Später sah Kobert[47]) selbst nach 24stündigem Kochen von 10 g Sapotoxin mit 30 g Cholesterin die haemolytische Wirkung des Saponins fast ganz verschwinden. Nachher zeigte Frei[29]), daß nicht nur Serum, sondern auch Aszitesflüssigkeit eine hemmende Wirkung auf die Saponin-Haemolyse hat.

Nach Kurt Meyer haben auch Bang[6]), Port[77]) und Rywosch[90]) gezeigt, daß der Unterschied in der Resistenz der Erythrozyten gegenüber Saponin bei den verschiedenen Tierspezies auf dem Relationsverhältnisse zwischen Lezithin und Cholesterin beruht. Einer

erhöhten Resistenz der Erythrozyten entspricht ein größerer Cholesteringehalt einer bestimmten Tierart. Nach Rywosch[90]) und Port[77]) ist die Tierreihe nach dem Cholesteringehalt geordnet, dabei folgende: Kaninchen, Mensch, Hund, Schwein, Rind, und Hammel. Kaninchenerythrozyten mit ihrem kleinen Erythrozytengehalt sind gegen Saponin sehr empfindlich, die roten Blutkörperchen vom Rind und Hammel, die viel Cholesterin enthalten, dagegen resistenter. Dagegen ist die Reihe des Quotienten Cholesterin-Lezithin folgende: Pferd, Schwein, Kaninchen, Hund, Schaf, Rind. (Port[77]).

Diese Reihe gilt nicht für Kobragift, wie es schon oben angedeutet ist. Indessen konnte Windaus[110]) auch bei der Haemolyse mit Bienen-, Kreuzspinnen- und Schlangengiften die Schutzwirkung des Cholesterins für die Erythrozyten insofern nachweisen, daß jedesmal, wenn er diese Gifte mit Cholesterin behandelte, sie ihre haemolytischen Eigenschaften einbüßten. Abderhalden zeigte ferner, daß auch die pflanzlichen Cholesterine in ihrer Schutzwirkung gegen die obengenannten Gifte ebenso wirksam sind, wie die tierischen. Fraser[28]) fand, daß, wenn man zu den roten Blutkörperchen die Galle derselben Schlange hinzufügt, mit welcher man nachher den haemolytischen Versuch ausführt, daß die Galle infolge ihres Cholesteringehaltes, auf die roten Blutkörperchen eine immunisatorische Wirkung gegen dieses betreffende Schlangengift ausübt. Weiter ging man daran und fing an, diese Verbindungen zwischen Saponin und Cholesterin Kobragift und Lezithin experimentell darzustellen. Windaus[110]) bildete zwei Saponin-Cholesterin-Körper: Digitoxin-Cholesterid und Zyklamin-Cholesterid. Er stellte mit diesen Körpern Versuche an und fand, daß die Saponin-Cholesterin-Verbindung keine lösende Wirkung auf Erytrozyten auszuüben vermag. Auch Kobert[47]) hatte gefunden, daß nicht nur die roten Blutkör-

perchen unempfindlich gegen Cholesterin-Saponin-Verbindung sind, sondern, daß sogar die saponinempfindlichsten Tiere — die Fische — gut im Wasser gediehen, dem man Cholesterin-Saponin zugesetzt hatte.

Kyes[57]) und andere Forscher haben Kobralezitide im Reagenzglas bekommen. Die Existenz einer solchen wird indes von Bang[6]) und Arrhenius[3]) stark bezweifelt.

Manvaring[57]) faßt neuerdings das Kobragift überhaupt als Lipase auf, speziell als Lezitinase. Er meint, daß das wirksame Prinzip des Kobragiftes ein Ferment sei, das Lezithin spaltet und Oelsäure frei macht; das Ferment nennt er Kobralezithinase. Seine Versuche haben gezeigt, daß das sogenannte „Kobralezithid" gar kein Kobragift enthält, es handelt sich also nur um einen Abkömmling des Lezithins, entstanden durch fermentative Einwirkung des Kobragiftes.

Einen Schritt weiter machte in der Erklärung dieser Immunitätsvorgänge Rywosch[90]); er bezeichnete den Atomenkomplex des Cholesterins, durch welches das Saponingift auf das rote Blutkörperchen übertragen wird, mit dem üblichen Namen Rezeptor. Zirkulieren viele abgestoßene Rezeptoren (Cholesterine) im Blute, so wird das Gift durch diese gebunden und die schädliche Wirkung auf die Zellen bleibt aus. Wir dagegen haben aus unseren Versuchen die Ueberzeugung gewonnen, daß das Saponin kein Antigen ist, keine Antikörperproduktion erzeugt und deshalb keine spezifische Immunität zu bilden vermag. Mag diese oder die andere Erklärung die richtige sein; wenn das Cholesterin nicht als Rezeptor im Sinne der Immunitätslehre gelten kann, so übt doch das Cholesterin eine mindestens physikalische Schutzwirkung aus.

Einige Forscher gingen soweit, daß sie annahmen, das Cholesterin schütze die Erythrozyten nicht nur gegen Saponin, sondern auch gegen andere, so-

gar autolytische Gifte. Pribram[80]) z. B. meint, daß Polyzythaemie beim Ikterus dadurch bedingt sei, daß der vermehrte Cholesteringehalt die roten Blutkörperchen vor dem Zerfall schützt. Er empfiehlt Cholesterin auch als Heilmittel bei den Krankheiten, die mit dem Blutzerfall einhergehen, wie bei schweren Tuberkulosen oder perniziöser Anaemie. Diese Versuche, wie diejenigen von Morgenroth und Reicher[64]), blieben leider ohne Erfolg. Bessere Resultate bekam Pringsheim[81]), der den haemoglobinurischen Anfall durch Cholesterininjektion zu kupieren vermochte; das HB blieb sofort im Urin aus.

Auch beim Schwarzwasserfieber ist das Cholesterin mit wechselndem Erfolge versucht worden.

Aenderung der osmotischen und lipolytischen Resistenz der Erytrozyten bei Krankheiten.

Bei normalen Menschen haben Hamburger[32]) und nachher Van de Velde[107]) die Resistenz der Erythrozyten gegen hypotonische Kochsalzlösungen geprüft mit dem Erfolge, daß sie unstrittig beweisen konnten, daß Alter und Geschlecht dabei keine Rolle spielen. Jakuschewsky[39]) bestätigte dasselbe bei Hunderten von gesunden Männern und Frauen; bei Kindern und jungen Hunden fand er dagegen größere Resistenzwerte, wie bei ihren Müttern. Außerdem erwies sich das fötale Blut immer resistenter gegen hypotonische Kochsalzlösungen (und Aethylalkohl) als nach der Geburt.

Nach Chalier und Charlet[15]) ist das Blut der Arterien resistenter gegen hypotonische Lösungen als dasjenige der Venen; nur ist allein das Blut der Venalienalis resistenter als dasjenige der art-lienalis.

Die Versuche sind mit dem Blute von Hund, Ziege und Kaninchen ausgeführt.

Auch von vielen anderen Autoren wurde die Resistenz der Erythrozyten gegen Nacl-Lösungen und

Saponin unter pathologischen Zuständen studiert. Praktisch hat die Resistenzprüfung eine Bedeutung dadurch gewonnen, daß man versuchte, den Einfluß pathogener Faktoren auf die Biologie der Erythrozyten zu studieren; sei es um dadurch über die Natur der krankmachenden Prozesse Aufschluß zu erhalten oder um diagnostische Anhaltspunkte zu gewinnen.

Jakuschewsky[39]) beschreibt z. B. einen Fall von Diabetes bei einem Patienten, dessen Erythrozyten er auf Resistenz gegen hypotonische Lösungen untersucht hatte. Auf einmal steigerte sich die Resistenz der Erythrozyten. Dieses unerwartete Symptom erklärte sich drei Tage später durch einen Ausbruch von Coma diabeticum. Auch bei Nephritis sah er nachher, daß mit dem Anfang uraemischer Erscheinungen die Resistenz der Erythrozyten rasch anstieg. Jakuschewsky konnte bei noch vielen anderen Krankheiten beobachten, daß die Vermehrung der Erythrozytenresistenz gegen NaCl-Lösungen immer mit Steigerung der klinischen Symptome zusammenfiel.

Viele Infektionskrankheiten, wie Typhus abdominalis und exanthematicus, Tuberkulose, Malaria, Syphilis beim Ausbruch der Roseola und im dritten Stadium, Myocarditis, decompensierte Herzfehler, kachexiemachendes Karzinom, fallen alle in's Gebiet derjenigen Krankheiten, bei welchen Jakuschewsky[39]), Ribierre[84]), Edmond Buffa[12]), Janowsky[40]), Sandaya[93]) und andere Autoren eine Resistenzerhöhung der Erythrozyten gegen hypotonische Lösungen gefunden haben. Heuberger[37]) und Sandaya[93]) haben bei vielen Kranken die Erythrozytenresistenz auch gegen Saponin untersucht und glauben eine Kontanz in der Resistenzgröße, selbst bei Blutkrankheiten, gefunden zu haben.

Die Mehrzahl der Krankheiten lassen keine Gesetzmäßigkeit der Ursache erkennen, weshalb bei ihnen die Erythrozytenresistenz gegenüber den hypotonischen Lö-

sungen steigt. Das einzige Gebiet, wo die Resistenzänderung von theoretischem Interesse zu sein scheint, ist das Gebiet der Anaemien und das Gebiet des Ikterus.

Bei Chlorose fanden eine Resistenzverminderung gegen die hypotonischen Einflüsse Hamburger[32]) und v. Limbeck[55]); eine Steigerung dagegen fanden Strasser und Neumann[100]), Jakuschewsky[39]) und Patschin[72]).

Bei Leukämie fanden unter anderen Verminderung der osmotischen Resistenz, v. Liebermann[54]), Straußß[101]), v. Limbeck[55]), Strasser und Neumann[100]) und nachher Sandaya[93]); eine Erhöhung — Sabrazzo[91]) und Jakuschewsky[39]).

Bei einfacher Anaemie fanden Verminderung der osmotischen Resistenz Maragliano[58]) und Straußß[101]); eine Steigerung derselben Jakuschewsky[39]).

Bei der perniziösen Anaemie haben Ribierre[84]), Straußß[101]), v. Liebermann[54]), Enui und Alexejeff[25]) eine Resistenzverminderung der Erythrozyten gegenüber hypotonischer Lösungen gefunden; Hamburger[32]), Heuberger[35]), Sandaya[93]), dagegen eine Steigerung der osmotischen Resistenz. Sandaya[93]) und Roth[88]) fanden in 4 Fällen die osmotische Resistenz normal. Türk[106]) spricht ebenfalls den perniziösen hyperchromen Anaemie eine erhöhte osmotische Resistenz zu, gegenüber den einfachen, hyperchromen Chloroanaemien.

Auch gegen Saponin wurde von Heuberger[35]) und Sandaya[93]) die Erythrozytenresistenz bei der perniziösen Anaemie geprüft, wobei sich eine Verminderung der Resistenz ergab. Dagegen fanden Abderhalden[1]) und Frey[29]) die roten Blutkörperchen der an perniziöser Anaemie erkrankten Pferde viel resistenter gegen Saponin als diejenigen der normalen Perde.

Bei Botriocephalusanaemie ist die Resistenz nach Bard[7]) und Courmont und André[17]) erhöht.

Bei der paroxysmalen HB-urie fanden Meyer und Emmerich[61]) eine Resistenzverminderung gegen Saponin.

Beide Resistenzarten und ihre Aenderungen laufen bei verschiedenen Krankheiten auch nicht parallel. Heuberger und Sandaya[93]) fanden bei Krankheiten mit Resistenzsteigerung gegen hypotonische Lösungen eine normale Resistenz gegen Saponin.

Was den Ikterus betrifft, so fanden Chauffard[16]), Ribierre[84]), v. Limbeck[55]) und Vaquez[108]) bei allen Krankheiten mit Gallenretention eine Resistenzvermehrung der Erythrozyten gegen hypotonische Schädigungen.

Nach Ribierre[84]) besteht beim Ikterus eine erythrozytogene Immunität gegen Gallensäure. Bei Unterbindung des Ductus Choleidocus und bei subkutanen oder intraperitonealen Galleninjektionen fand er beim Hunde und Kaninchen eine Resistenzsteigerung der Erythrozyten gegen Gallensäure. v. Limbeck[55]) hatte auch durch Injektionen von taurocholsaurem Natron Resistenzerhöhung der Erythrozyten gegen hypotonische Lösungen gefunden.

Sowohl Chauffard[16]) wie Vidal[109]) beschrieben eine besondere Form von Ikterus — sogenannten haemolytischen acholurischen Ikterus mit Splenomegalie — bei welchem man die klinischen Symptome des gewöhnlichen Ikterus wie Abmagerung, Bradykardie, Pruritus, vollständig vermißt, dagegen immer außer den oben genannten zwei Symptomen Urobilinurie, kernhaltige rote Blutkörperchen und eine osmotische Resistenzverminderung der Erythrozyten findet. So fand v. Limbeck[55]) bei normalen Menschen die beginnende Haemolyse erst bei 0,45% Kochsalzlösung, während sie bei haemolytischem Ikterus schon bei 0,60% vorhanden ist. Dietschy[19]).

In dieser Herabsetzung der osmotischen Resistenz sahen Chauffard und Vidal das ursächliche Moment der Krankheit.

Nach Chauffard[16]) und Vidal[109]) handelt es sich immer beim haemolytischen Ikterus um eine von Haus aus meist kongenital gegebene Resistenzverminderung der roten Blutkörperchen. In vitro sei die Resistenz der Erythrozyten gegen hypotonische Lösungen, in vivo gegen die normale Haemolyse des Körpers, klein. (Fermente der Leber und Milz.)

Uns ist es wahrscheinlicher, daß die verminderte Resistenz der Erythrozyten, ob sie nur präformiert oder aquiriert ist, nur von koeffektiver Bedeutung ist, und daß vielmehr auch hier noch eine funktionelle idiopatische oder toxische Leberschwächung bestehen muß, da ein rein haemotogener, pleichromer Ikterus (nach Stadelmann[98]) ohne Leberschwächung nicht existieren kann.

Roth prüfte bei gewöhnlichem und acholurischem Ikterus die Resistenz auch gegen Saponin und fand diese beide erhöht.

Beim experimentell hervorgerufenen Ikterus (Injektion von Toluylendiamin bei einem Hunde) will Vidal und Abrami[109]) ebenfalls eine Resistenzverminderung gegen hypotonische Lösungen gefunden haben.

Sonstige experimentelle Resistenzänderungen.

Einige Autoren haben sich auch damit beschäftigt, daß sie Tieren Toxine injizierten und dann die Resistenz der Erythrozyten prüften. Es stellte sich heraus, wie Bianchi und Mariotti[9]) bewiesen, daß die stärkste osmotische Resistenzsteigerung bei Injektionen mit Typhustoxinen zu erzielen war. Cenci[14]) fand bei Injektionen von Tuberkulin an gesunden Pferden die osmotische Resistenz der Erythrozyten gesteigert. Gegen

Saponin fanden Resistenzsteigerungen der Erythrozyten bei mit Typhus immunisierten Tieren Schanzenbach[95]) und Rywosch[93]).

Auch nach Extirpation verschiedener Organe wurde die Resistenz der Erythrozyten geprüft. Bruckner und Jonneska[11]) fanden beim Hunde, dem sie die Thyreoidea entfernt haben, im Anfange eine Resistenzsteigerung gegen hypotonische Salzlösungen, nachher normale Resistenz.

Chalier und Charlet[15]) fanden die osmotische Resistenz der Erythrozyten (Hund, Kaninchen) nach Extirpation der Milz erhöht.

Auch Pehl[74]) fand in vielen Fällen eine monatelang andauernde osmotische Resistenzsteigerung der Erythrozyten bei entmilzten Hunden.

Angaben über die Veränderung der Erythrozyten-Resistenz gegen Saponin bei Immunisierung mit haemolysierenden Antigenen (Streptolysin, Tetanolysin, Schlangengift, Rizin) sind uns in der Literatur nicht aufgefallen.

Eine spezifische Resistenzsteigerung gegen die antigenen Haemolytica haben Kossel[44]), Tschistowitsch[105]) und Jacobi[35]) bei der Immunisierung bezw. Anaemisierung mit Aalgift, Schmincke und Flury[97]) mit Oelsäure erzeugt.

Letztere beide Autoren prüften bei ihrem Oelsäurehunde die Resistenz der Erythrozyten, außerdem sowohl gegen hypotonische Lösungen, wie gegen Saponin, wobei sich die letztere Resistenz als normal geblieben erwies. Diese resistenteren roten Blutkörperchen besaßen einen vermehrten Gehalt an Lipoiden (an in Cholesterin gebundene Fettsäuren).

Bei der Pyrodinanaemie haben Tallquist[103]) und Morawitz und Pratt[63]) die Resistenz gegen Pyrodin nicht geprüft, dagegen stellte Morawitz bei seinen Kaninchen fest, daß die Resistenz gegen Aether, Chloro-

form, hypotonische Lösungen schon in einigen Tagen deutlich anstieg. Tallquist[103]), der bei seinen pyrodinanaemischen Hunden nur den HB-gehalt, Zahl und Morphologie der roten Blutkörperchen studiert hat, fand, daß die Immunisierung der Hunde gegen das Gift (Normalbleiben oder Vermehrung des HB und der Zahl der roten Blutkörperchen), d. h. der verminderte Effekt des Blutgiftes im Verlauf der Vergiftung . . ."in einer bald eintretenden Kompensation mit erhöhtem Austausche vonseiten der blutbereitenden Organe zu suchen ist."

Das soll nach ihm nicht bedeuten, daß nicht die alten zirkulierenden preformierten Erythrozyten resistenter geworden sind, sondern daß eine neue Generation von jüngeren, resistenteren Erythrozyten aufgetreten ist. Auch nach den Versuchen von Pappenheim und seinen Schülern ist das nicht richtig, weil er fand, daß die zirkulierenden Erythrozyten unter dem Einfluß des Giftes pochydermisch werden.

Speziell über die Änderung der hypotonischen und Saponin-Resistenz bei experimentellen Blutgiftanaemien.

Ehe wir zu der Frage übergehen, wie sich die Resistenz der Erythrozyten bei künstlich hervorgerufenen Blutgiftanaemien verhält, sollen vorher noch ein paar Worte über das Verhalten des Saponins bei Aderlaßanaemien gesagt werden.

Oezesalski und Sterling[98]) entnahmen Kaninchen Blut in nicht zu kleinen Zeitabständen und fanden immer Resistenzsteigerung der Erythrozyten gegen hypotonische Lösungen. Dieselben Autoren machten bei dem Kaninchen Aderlässe, und spritzten das auf diesem Wege gewonnene Blut demselben Kaninchen ein, dabei stieg nicht nur die Resistenz der Erythrozyten, sondern auch ihre Zahl; Vermehrung des HB, Steige-

rung der Zahl und Resistenz der Erythrozyten fanden sich auch bei solchen aderlaßanaemischen Tieren, denen sie eine Injektion vom Blute eines anderen Kaninchens gemacht hatten.

Sattler[94]) hat ebenfalls nach Aderlässen Kaninchen körpereigenes Blut intravenös und intraperitoneal gespritzt. Und er fand dabei eine Resistenzvermehrung der Erytrozyten gegen hypotonische Lösungen, wie auch gegen Aether, Chloroform und Seife. Er konnte bei seinen Versuchen niemals eine Verminderung des HB, sowie der roten und weißen Zellen nachweisen, so daß nach seiner Meinung keine chronische Anaemie vorlag.

Kepinow[45]) hat gesunden Kaninchen nur die Stromata (Lipoide) der roten Blutkörperchen eingespritzt und fand dabei auch eine Resistenzsteigerung gegen hypotonische Lösungen. Er glaubt, daß die Wirkung der Bluttransfusion in bezug auf die Vermehrung der Erythrozytenresistenz, auf die Lipoide, die beim Zerfall der eingeführten Blutkörperchen frei werden, zurückgeführt werden muß. Allerdings bemerken alle Autoren, daß jedes Mal, wenn sie diese Behandlung mit körpereigenem Blute aussetzten, die Resistenzerhöhung in ein paar Tagen zu verschwinden pflegte. Außerdem müßten sie die Dosen immer steigern, um die Anaemie auf gleichem Gradniveau zu erhalten. Es handelt sich hier wahrscheinlich um einen rasch abklingenden Immunitätsvorgang. Hier ist besonders Schanzenbach[95] zu nennen. Er immunisierte ein Meerschweinchen mit artfremdem Blut, nämlich mit Menschenblut und zeigte nachher, daß das Blut dieses immunisierten Tieres der Saponinhaemolyse erst in $3^1/_2$ Minuten verfällt; dagegen war das Blut von normalen Tieren mit gleicher Menge Saponin sofort gelöst.

Zum Verständnis dieser Vorgänge mögen Versuche angezogen werden, bei denen die Autoren, ohne

einen Aderlaß zu machen, körpereigenes oder artfremdes Blut einmalig oder öfters immunisatorisch einspritzten und die Wirkung auf die Blutbildung einerseits und Resistenz andererseits feststellten.

Wir wenden uns jetzt zu den Resistenzverhältnissen bei den experimentellen Blutgiftanaemien.

Morawitz und Pratt[63]) injizierten Kaninchen täglich 0,1 g salzsaures Phenylhydrazin subkutan und sahen dann schon nach 4—5 Tagen eine solche Resistenzsteigerung der Erythrozyten (Pachydermie), daß die roten Blutkörperchen im destillierten Wasser nicht mehr zu zerstören waren. Die Resistenz gegen lipolytische Gifte, wie Aether, Saponin, Chloroform war ebenfalls erhöht. Itami und Pratt[43]) konnten die gleiche Resistenzsteigerung nach Behandlung mit Pyrodin auch an Kaninchen bestätigen. Hanna Hirschfeld hat ebenfalls bei ihren mit Phenylhydrazin vergifteten Kaninchen die erhöhte Resistenz gegen destilliertes H_2O, Seifen und Kobragift festgestellt. Sie interessierte sich auch für die Frage, ob eine Rezeptorenänderung in den mit den Blutgiften behandelten Erythrozyten stattfände und konnte dabei nachweisen, daß die giftanaemischen Erythrozyten dieselben Rezeptoren gegen spezifische Immun-Haemolysine, wie die normalen Erythrozyten besitzen. Alle diese Autoren sind der Meinung, daß die erhöhte osmotische und lipolytische Resistenz der Erythrozyten nur bei Behandlung der roten Blutkörperchen in vivo stattfindet, aber nicht in vitro. Rosenthal[86]) fand dagegen eine Resistenzsteigerung gegen Kobragift auch bei den in vitro mit Pyrodin behandelten Erythrozyten.

Ganz allein steht in dieser Frage Rowe[89]), er stellte bei der Pyrodinvergiftung in vitro eine Resistenzverminderung gegen hypotonische Lösungen und eine Resistenzvermehrung gegen Saponin fest, in vivo dagegen fand er nach der Vergiftung mit Pyrodin eine

verminderte oder normale Resistenz der Erythrozyten gegen Saponin.

Uebrigens ist hier bei Pyrodinanaemien jedes Mal nach dem Aussetzen der Behandlung ein Rückgang der gesteigerten Resistenz zur Norm gefunden. Ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen beiden Formen der Anaemien erwies sich bei der histologischen Untersuchung. Während Domarus[20] nach einem Monat dauernder Vergiftung mit Pyrodin und Itami schon nach 14tägiger Behandlung mit Pyrodin bei Kaninchen immer myeloische Herde in der Milz und Leber sahen, konnte Itami[43]) hingegen sogar nach 3 Wochen langen Aderlaßanaemien keine solchen Herde in der Milz feststellen. Viele Autoren, unter anderem auch Ritz[85]) meinen, daß pyrodinanaemische Kaninchen schneller ihr Blut regenerieren als Aderlaßtiere.

Die Ursache der Bildung hochresistenter Erythrozyten haben die oben genannten Autoren nicht entschieden. Sie dachten dabei an 2 Möglichkeiten: die Einführung des Giftes allein ist maßgebend oder Zerfall der roten Blutkörperchen und durch frei werdende Substanzen, die auf die Erythrozyten einwirken, die Resistenzsteigerung der roten Blutkörperchen bedingt. Morawitz[63]) nimmt eher das zweite an, weil bei Aderlaßanaemien keine oder nicht wesentliche Steigerung statt hat, während schon bei Aderlaß mit Injektionen vom eigenen Blute die Resistenz stark ansteigt, d. h. die Stoffe, die frei werden beim Untergang der Erythrozyten irgendwie die neuen Erythrozyten beeinflussen oder vielleicht auch das Knochenmark so anregen, daß es jüngere resistentere Erythrozyten bildet

Die Ursache der Resistenzsteigerung der einzelnen Erythrozyten nach der Pyrodinbehandlung sahen Morawitz und Pratt[63]) in der Vermehrung des Stromatasediments der an Zahl verminderten roten Blutkörper-

chen. Das nannten sie — Pachydermie der Erythrozyten.

Das aus dem Stromata sich bildende Sediment haben quantitativ Itami und Pratt[43]) bestimmt. Es stellte sich heraus, daß das Sediment 10—15 mal höher war als dasjenige von einer gleichen Zahl normaler Erythrozyten bezw. von einer Menge Blutes gleichen Blutfarbstoffgehaltes (aquichromen Menge Blutes). Sie glauben auch, daß die Pachydermie einen Schutz gegen das Pyrodingift darstellt. Hanna Hirschfeld[36]) fand auch eine vermehrte Stromabildung. Rosenthal[86]), Rowe[89]) und Handrick[34]) meinen dagegen das Stromaphänomen und Resistenzsteigerung unabhängig voneinander seien. Die Stromavermehrung beruhe, wie besonders Rosenthal[86]) glaubt, nicht auf einer Lipoidvermehrung, sondern auf einer Aufquellung der roten Blutkörperchen, welche das Gewicht des Stromas um das 2—3 fache vergrößert.

Pappenheim und Suzucki[70]) haben dagegen gezeigt, daß eine pachydermische Gerbung der Erythrozytenoberfläche nur bei der Behandlung der Erythrozyten mit nicht zu starkem Gifte in vitro stattfindet, wobei das HB in MHB übergeht. Bei der Vergiftung in vivo bilde sich hingegen, als Substrat der erhöhten Resistenz und des vermehrten Stromasediments das Phänomen der Heinz'schen Körperchen. Ein Teil des Stromas wird durch die Giftwirkung über die Norm verdichtet und koaguliert (nekrotisch) und so der Haemolyse entzogen, dagegen dem Sediment zugeführt. Es findet ein gegen die Norm vermehrtes Auftreten von sedimentfähigen Bestandteilen, sondern nur eine Verminderung der lysiblen Bestandteile (Rosenthal). Tallquist[103]), der seine Vergiftungen mit Pyrogallol und Pyrodin an Hunden ausgeführt hat, fand auch immer Heinz'sche Körperchen und starke Zunahme der Färbarkeit (Hyperoxiphilie) der Erythrozyten, aber keine HB-ämie. Bei

akuter Pyrodinvergiftung stellte er HB-ämie fest. Bei chronischer Pyrodinanaemie dagegen fand Tallquist nur Makro- und Mikrozytose wie bei anderen Anaemien und als Ausdruck des verstärkten Unterganges der roten Zellen, Vermehrung des Fe-haltigen Pigmentes in den Organen.

Das wichtigste, was über die Vergiftung mit Toluylendiamin und Benzidin und die dabei gefundene Veränderungen der Erythrozytenresistenz zu sagen war, ist schon bei der Einteilung der Blutgifte mitgeteilt worden, wo die Wirkung dieser Gifte beschrieben wurde.

Diese Gifte — Pyrodin, Toluylendiamin und Benzidin — sind demnach das Prototyp einer echten haemotoxisch-chromotoxischen Anaemie. Von Haemolyse ist hier weniger die Rede, als von Erythrorrhexis. Es ist nämlich bisher nur durch diese chromotoxischen Blutgifte, zu denen auch Nitrobenzol gehört, eine perniziosaähnliche Veränderung des erythrozytären Blutbildes zu erzielen gewesen. Masing[59]), Ehlich und Lindenthal[22]) haben bei Nitrobenzolvergiftung und Dora Friedstein[30]) bei Hunden und Katzen mit Pyrodin und Toluylendiamin das rote hyperchrome Bild einer perniziösen Anaemie mit degenerativer Anisozytose und Gigantozytose beobachtet.

II

Eigene Versuche über Erythrozytenresistenz bei Saponinvergiftung.

Frühere Autoren haben die Saponinresistenz geprüft bei den mit sonstigen Giften vergifteten Tieren oder haben bei mit Saponin vergifteten Tieren bestenfalls die osmotische Resistenz geprüft; es fehlte aber die Saponinresistenz bei mit Saponin vergifteten Tieren.

Kobert hat einmal bei seinen Versuchen, die er nicht näher beschrieben hat, ein Kaninchen bis zu ge-

wissem Grade gegen langsam steigende intravenöse Injektionen von Sapotoxin immunisiert. Kobert[47]) teilt nicht mit, ob er eine Resistenzsteigerung der Erythrozyten gefunden hat. Auch Morawitz[63]) hat derartige Versuche unternommen, aber vorzeitig vor Erhebung von Resultaten abbrechen müssen. Wir haben es deshalb unternommen, die Resistenzsteigerung der Erythrozyten gegen Saponin bei mit Saponin vergifteten Tieren festzustellen.

Vor Abschluß unserer Arbeit ist eine gleiche Arbeit von Handrick[34]) erschienen, dessen Resultat im ganzen mit unserem identisch ist.

Zuerst wurde in steriler Kochsalzlösung eine 1 prozentige Saponinlösung hergestellt. Von dieser Verdünnung füllten wir kleine Präzipitationsröhrchen von den Werten 0,9%, 0,8% bis 0,1%, dann 0,09% bis 0,01%, dann 0,009% bis 0,001%.

Einem normalen Kaninchen wurde steril Blut entnommen, das mit sterilen Glaskugeln geschüttelt, zentrifugiert und dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen wurde. Auf diese Weise gewannen wir rote Blutkörperchen ohne Serum. Von den Erythrozyten wurde eine 5prozentige Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung gemacht und mittels Saponinlösungen die „normale" Resistenz gegen Saponin bestimmt. Zur Kontrolle wurde auch von einer größeren Reihe von Kaninchen (8), die später nicht weiter behandelt wurden, die normale Saponin-Resistenz bestimmt, wobei wir neue Saponinlösungen machten und Saponin zweier Firmen (Merck und Kahlbaum) benutzten. Wir haben vor allem 3 Punkte beachtet:

1. komplette Nichtlösung der roten Blutkörperchen,
2. die komplette makroskopische Lösung und
3. die mikroskopische Lösung.

Bei allen Tieren fanden wir fast die gleichen Werte und zwar mit gleichen Saponinmarken.

komplett ungelöst	makros. komplett gelöst	mikroskop. Lösung
0,002	0,005—0,007	0,003
Bei einem Tier Spurhämolyse		

Andere Autoren wie Kurt Meyer[60]), Ransom[83]), Suzuki[102]), Rywosch[90]), Sandaya[93]) fanden die komplette Haemolyse schon in den Grenzen zwischen 0,002—0,006 Prozent Saponinlösung. Warum wir so hohe Werte bekamen, können wir nicht recht erklären.

Indes haben viele Autoren auf das Bestehen großer individueller Schwankungen der Erythrozytenresistenz bei Kaninchen hingewiesen.

Vielleicht spielt hier auch die Methode eine Rolle. Es kann auch sein, daß die Autoren nicht genug mikroskopisch untersucht haben. Andere wie Rowe[89]) rechnen als mikroskopisch komplett gelöst diejenigen Lösungen, aus welchen sie mit der Pipette noch 6—8 Erythrozyten ins Gesichtsfeld bringen konnten.

Wir haben übrigens auch noch Saponinverdünnungen in isotomischer 8prozentig. Rohrzuckerlösung hergestellt und zum Vergleich die Erythrozytenresistenz des Hammels und Kaninchens gegenüber Saponin in NaCl-Lösung und Saponin in 8prozentiger Zuckerlösung festgestellt.

Kaninchen

Saponin Kochsalz	0,0006	0,0008	0,001	0,003	0,005	0,006	0,007	0,008	0,01	0,02	0,03	0,04
	ungelöst	partielle Lösung				makrosk. kompl. gelöst				mikrosk. kompl. gelöst		

Saponin Rohrzucker	ungelöst	partielle Lösung	makrosk. kompl. gelöst	mikrosk. kompl gelöst

Hammel

Saponin												
Kochsalz	0,001	0,002	0,003	0,004	0,005	0,006	0,007	0,008	0,009	0,01	0,02	0,03 0,04
	komplett ungelöst						partiell					mak.mik. k.g. k.g.

Saponin												
Rohrzucker	komplett ungelöst									Spur Rosa-farbe	part. Lösung	mak. k. g.
												0,05 mikr. k. g.

Wir finden in beiden Fällen eine erhöhte Saponinresistenz der Zuckererythrozyten gegenüber den Kochsalzerythrozyten. Die Erklärung ist wahrscheinlich die, daß die Rohrzuckerlösung die Oberfläche der Erythrozyten irgendwie beeinflußt und dadurch die Permeabilität (Semipermeabilität) der Lipoidmembran für das Saponin verringert. (Höber[37]).

Schanzenbach fand dagegen, daß durch Salzzusatz (0,75—5 %NaCl) zum Serum der Serumschutz gegen Saponin verstärkt wird.

Schon Koeppe[49]) hatte gefunden, daß Chloroform in NaCl-Lösung stärker wirke, als in Rohrzuckerlösung.

Nach Port[79]) schützt Rohrzuckerlösung sehr stark gegen Sublimat.

Handowsky[33]) glaubt, die Salze greifen stärker die Lipoiden der roten Blutkörperchen an und deshalb löst sich der Erythrozyt leichter. Einige verfuhren umgekehrt, sie lösten nicht das Gift, sondern die roten Blutkörperchen in NaCl-Lösung und Zucker auf. Dabei fanden Arrhenius und Madsen[51]) beim Tetanolysin, Handowsky[33]) beim Saponin eine stärkere Resistenz der Zuckererythrozyten. Handowsky[33]) erklärte sich die Sache so, daß im Rohrzuckermedium Saponin eine Entsalzung der Lipoide der roten Blutkörperchen und somit eine Verminderung ihrer Angreifbarkeit durch die Gifte stattfindet. Gegen Kobragift ist es nach Bang[6])

umgekehrt. Er fand das Kobragift die Zuckererythrozyten schon ohne weiteres haemolysiert, während es bei Kochsalzerythrozyten erst eines Zusatzes von Lezithin bedarf.

Nach den Einspritzungen von Saponin, die folgenden Verlauf nahmen,

Datum	Menge in g	Art der Einspritzung	Gewicht des Tieres
19. 9. 12	0,005	subkutan	—
20. 9. 12	0,005	„	—
21. 9. 12	0,003	intravenös	1920
22. 9. 12	0,005	subkutan	1820
24. 9. 12	0,002	„	1870
25, 9. 12	—	—	1950
26. 9. 12	0,003	subkutan	2000
27. 9. 12	0,001	intravenös	1950
28. 9. 12	0,003	subkutan	1900
30. 9. 12	0,004	„	1980
1. 10. 12	0,003	„	1960
2. 10. 12	0,001	intravenös	2000
3. 10. 12	—	„	1900

haben wir nach 15 Tagen, während wir dem Kaninchen 35 mg Saponin einverleibt haben, am 4. 10. 1912 das Blut entnommen, zentrifugiert und gewaschen, wie vorher beschrieben wurde. Als wir jetzt den Versuch mit dem Blute unseres mit Saponin vergifteten Kaninchens machten, stellte es sich heraus, daß die Resistenz der Erythrozyten gegen Saponin bei diesem Tiere sich anscheinend vermindert hatte. Jedenfalls war keine Steigerung vorhanden. Nur bei 0,001 prozentiger Lösung war eine komplette Nichtlösung vorhanden, bei 0,002 prozentiger Lösung kam schon eine partielle Haemolyse zustande. Wie aus unserer Tabelle hervorgeht, bemerkten wir nach jeder intravenösen Spritzung einen Rückgang des Körpergewichtes sowie Verschlechterung des allgemeinen Zustandes. Dagegen

fanden wir solche Veränderungen bei subkutanen Injektionen nicht so stark ausgeprägt, wie bei der intravenösen. Wir haben auch alle paar Tage das Blut mikroskopisch geprüft, wobei sich keine wesentlichen auffallende, morphologische, anaemische Veränderungen nachweisen ließen. Die fast normale Resistenz der Erythrozyten nach der Saponinvergiftung und das normale Blutbild, sind wieder ein Beweis dafür, daß Saponin in vivo keine anaemisierende Wirkung hat, während is in vitro ein starkes Haemolyticum gegenüber den osmotisierten Erytrozyten darstellt.

Auch Handrick[34]) hat einem Kaninchen innerhalb 40 Tagen 41 mg Sapotoxin und dem anderen Kaninchen 48 mg in 20 Tagen intravenös einverleibt, wobei auch er nachher eine geringe Verminderung der minimalen Resistenz fand, die maximale Resistenz blieb in normalen Grenzen.

Nachher wurde die in vivo nach Kunckel[56]) am stärksten wirkende Saponinverbindung — das Zyklamin — daraufhin von uns geprüft, ob hier vielleicht eine stärkere Beeinflussung der Erythrozyten-Resistenz stattfinde.

Wir nahmen das Zyklamin von Merck.

Datum	Menge in g	Art der Einspritzung	Gewicht d. Kaninch.
7. 10. 12	0,003	subkutan	1950
9. 10. 12	0,003	„	1990
10. 10. 12	0,003	„	1950
11. 10. 12	—	—	1880
12. 10. 12	0,003	subkutan	2000
14. 10. 12	—	—	2095
15. 10 12	0,005	subutan	2095
16. 10. 12	0,004	„	2170
17. 10. 12	0,005	„	2150
18. 10. 12	0,002	„	2070
19. 10. 12	0,002	„	2140

Nachdem wir innerhalb 13 Tagen dem Kaninchen 33 mg Zyklamin eingespritzt hatten, entnahmen wir am 20. X. 12 das Blut und prüften die Resistenz der Erythrozyten mit unseren Saponinlösungen.

Das Resultat nach der Zyklaminvergiftung war dasselbe wie nach der Saponinvergiftung. Nur die 0,001 prozentige Saponinlösung ließ alle Erythrozyten unversehrt, alle stärkeren Lösungen lösten schon mehr oder weniger stark auf. Wie es aus unserem Versuch hervorgeht, ist die Wirkung des Zyklamins in vivo überhaupt sehr schwach, das Versuchstier nahm an Gewicht in 13 Tagen 190 g zu. Mikroskopisch fand sich im Blute nur eine geringe Anisozytose und keine Erythroblasten.

Handrick[34]), der mit Sapotoxin arbeitete, fand bei einem Versuche ausgesprochene Lymphozytose und zahlreiche Normoblasten, bei einem anderen Makro- und Mikrozytose. Er glaubt bei seinen Versuchen sogar ein an Leukämie erinnerndes Bild gefunden zu haben.

Zusammenfassung.

1. Saponin macht keine Anaemie.
2. Saponin macht keine erhöhte Resistenz.
3. In Zuckerlösung ist die Resistenz der Erythrozyten anders wie in Kochsalzlösung.
4. Die kritische Analyse hat ergeben, daß zwischen Kobragift und Saponin (Wirkung und Resistenz) trotz großer Verwandtschaft manche Unterschiede bestehen.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. A. Pappenheim meinen verbindlichsten Dank für die Anregung zu dieser Arbeit und liebenswürdige Unterstützung bei Anfertigung derselben, auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Abderhalden, Zur quantitativen vergleichenden Analyse. Zeitschrift für physiologische Chemie 1898, Bd. 25, S. 65.
2. Adler, Die Wirkung und das Schicksal des Benzidins im Tierkörper. Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie 58, S. 167.
3. Arrhenius, Hämolytische Versuche. Biochemische Zeitschr. Bd. II, S. 168, 1908.
4. Arrhenius, Nobelinstitut Meddelanden. Bd. I, Nr. 10, S. 26, 1908.
5. Arrhenius und Madsen, Zeitschrift für phys. Chemie, Bd. 44, S. 33, 1903.
6. Bang, Chemie und Biochemie der Lipoide, Verlag von J. F. Bergmann, Wiesbaden 1911.

— Kobragift und Hämolyse. Biochemische Zeitschr. 1908, 11.

— Physiko-Chemische Verhältnisse der Blutkörperchen. Biochem. Zeitschr. Bd. 16, S. 255.

7. Bard, Zitiert nach Ribierre.
8. Baumgarten, Die osmotische Auffassung der Hämolyse und Bakteriolyse. Biochem. Zeitschr. 1908, 11.
9. Bianchi und Mariotti, Wiener med. Presse 1894, Nr. 36.
10. Brandl, Ueber Sapotoxin. Archiv für experim. Phatologie und Pharm. Bd. 54.
11. Bruckner und Jonnesko, Sur la résistence globulaire apres thyreoctomie. Comp. rend. de la Soc. de Biol 64 p 1124.
12. Buffa Edmond, (La Semaine médicale, Nr. 9, 1903) zitiert nach Jakuschewsky.
13. Calmette, Sur l'action hémolytique de venin de cobra. Compt. rend. de l'acad. des scienees 134, 1446, 1902.
14. Cenci, Zitiert nach russ. Archiv für Phatologie Rodwyssozky, Bd. 14, 1902.
15. Chalier und Charlet, Etat de la résistance globulaire chez l'animal normal et splenectomisé. Journal de phys. de la path. gen. sep. 1911, Nr. 5 p. 728.

16. Chauffard, Semaine medicale 1907, Nr. 3, zitiert nach Rosenthal.
17. Courmont und André, Zitiert nach Ribierre.
18. Detre und Sellei, Wiener klinische Wochenschrift 1904.
19. Dietschy, Ikterus haemolyticus. Med. Klin. VI, 1908, S. 1652.
20. v. Domarus, Ueber Blutbildung in Milz und Leber bei experimentellen Anaemien. Archiv f. exp. Phat. u. Pharm. Bd. 58.
21. v. Dungern und Coca, Ueber Hämolyse durch Schlangengift. Münch. med. Wochenschrift 1907, Nr. 47.
22. Ehlich und Lindenthal, Zeitschrift für klin. Medizin 1896, Bd. 30.
23. Ehrlich, Toxin und Antitoxin. München. med. Wochenschrift 1903, S. 1428.
24. Ehrlich und Lazarus, Die Anaemie. Spezielle Pathologie und Therapie. Nothnagel, Bd. VIII, I. Teil, 1. Heft.
25. Enni und Alexejeff. De la résistance des globules déplasmatises dans anémie pernicipuse. Soc. de Biol. 54, 1908.
26. Faust, Ueber das Ophiotoxin aus dem Gifte der ostindischen Brillenschlange cobra di Capello. Arch. f. exper Pathol. u. Pharm. 56, 236, 1907.
27. Faust und Tallquist. Ueber die Ursachen der Bothriocephals anaemie. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1907, Bd. 57, S. 370.
28. Fraser, Zitiert nach Kyes und Sachs.
29. Frei, Zur Theorie der Hämolyse, Dissertation Zürich 1907.
30. Friedstein Dora, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der perniziösen Anaemie und zur Pathologie der roten Blutkörperchen. Folia Haematologica Bd. 12, 1906.
31. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Berlin 191 .
32. Hamburger, Osmotische Druck- und Jonenlehre in den medizinischen Wissenschaften. 1902 und 1904 Nach dem Kommentar von E. Hekma. Fol. Haem. 12, 1906.
33. Handowsky, Untersuchungen über partielle Hämolyse Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. 1912, 69, S. 412.
34. Handrick, Ueber die Beeinflussung der Resistenz der roten Blutkörperchen durch haemotoxische Substanzen. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 107, 4. Heft.
35. Heuberger, Ueber die Resistenz der menschlichen roten Blutkörperchen gegen Saponin. Dissertation Giessen 1911.
36. Hirschfeld Hanna, Ueber einige Veränderungen der roten Blutkörperchen bei experimentellen Anaemien. Folia Haemot. 9, S. 534.
37. Höber, Die physikalische Chemie der Zellen und der Gewebe. 3. Aufl.

38. Jakoby, Ueber die Empfindlichkeit und Rezeptionsvermögen der normalen und immunisierten Tiere. Hofmeisters Beiträge zur chemischen Physiologie 1905, Bd. VI.
39 Jakuschewsky, Ueber die Beständigkeit der roten Blutkörperchen. St. Petersburg 1886. Russische Medizinische Rundschau 1904.
40. Janowsky, Zitiert nach Jakuschewsky.
41. Joannovicz und Pick, Beitrag zur Kenntnis der Toluylendiaminvergiftung. Zeitschr. f. exper. Path. u. Theraphie 1909, Bd. IX, Heft I.
42. Isaak und Möckel, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Saponins auf die haemopoetischen Organe. Zeitschrift f. klin. Medizin Bd. 72, Heft 3 und 4, 1911.
43. Itami und Pratt, Ueber Veränderungen der Resistenz und der Stromata der roten Blutkörperchen bei experimentellen Anaemien. Biochemische Zeitschr Bd. 18.
44. Kassel, Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Berl. Klin. Wochenschrift 1898.
45. Kepinow, Ueber den Einfluß der Blutkörperchen auf die Blutbildung. Biochemische Zeitschrift Bd. 30, 1910.
46. Kiss, J., Das periodische System der Elemente und die Giftwirkung. Alfred Hölder, Wien und Leipzig 1909.
47. Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen. F. Enke, Stuttgart 1904.
48. — Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1904, F. Enke.
49. Koeppe, Ueber das Lackfarbenwerden der roten Blutscheiben. Pflügers Archiv f. Phys. Bd. 99, S. 33, 1903
50. Kunkel, Handbuch der Taxikologie. Verlag Gustav Fischer, Jena 1899—1901.
51. Kyes, Ueber die Lezithide des Schlangengiftes. Biochemische Zeitschr. 4, 99, 1907; Berl. Klin. Wochenschr. 1903 Nr. 42 u. 43 (Ueber die Isolierung der Schlangengiftlezithiden).
52. Kyes u. Sachs, Zur Kenntnis der kobragiftaktivierenden Substanzen. Berl. Klin. Wochenschr. 1903.
53. Landsteiner u. Eisler, Ueber Antihämolysin. Wiener Klin. Wochenschr. 1905.
54. v. Liebermann, Deutsche medizinische Wochenschrift 1912.
55. v. Limbeck, Grundriß einer klinischen Patologie. Jena 1896.
56. „ Ueber die durch Gallenstauung bewirkten Veränderungen des Blutes. Zentralblatt für innere Medizin 1906, Nr. 33.
57. Manwaring, Ueber die Lezithinase des Kobragiftes. Zeitschrift für Immunitätsforschung Bd. 6, 1910, S. 513.

58. Maragliano, Ueber die Resistenz der Erytrozyten. Berl. Klin. Wochenschrift 1887, Nr. 43.
59. Masing, Chemische Beiträge zur Blutregeneration. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. B. 66., S. 71.
60. Meyer Kurt, Ueber den Mechanismus der Saponinhaemolyse, Hofmeisters Beiträge Bd. 11, 1909.
61. Meyer u. Emmerich, Ueber paroxysmale Hb-urie. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 96, 1909, S. 287.
62. Minkowski, Zur Pathogenese des Ikterus. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 55, S. 34.
63. Morawitz u. Pratt, Ueber experimentelle Blutgiftanaemien. Münch. med. Wochenschr. Nr. 35, 1908.
64. Morgenroth u. Reicher, Aetiologie u. therapeutische Versuche bei perniziöser Anaemie. Berliner klin. Wochenschr. 1908, S. 1838.
65. Mosso, Archiv Ital. de Biol, zitiert nach Hamburger.
66. Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1908.
67. Nolf, La mécanisme de la globulyse. Annales des Institut Pasteur 19, 1900.
68. Noguchi, The anti-hämolytic action of blood sera, milk and cholesterin upon agaricin, Saponin and Tetanolysin. Universty of Pennsylvania. Medical Bulletin 1902.
69. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901.
70. Pappenheim u. Suzucki.
71. Pappenheim u. Szecki, Haemozytologische Beobachtungen bei experimenteller Saponinvergiftung bei Kaninchen. Fol. Haem. Bd. XIII, S. 25.
72. Paschin, Zur Frage über die Beständigkeit des Blutes bei Anaemie und Clorose. Dissertation. St. Petersburg 1901.
73. Pasucci, (Die Zusammensetzung des Blutscheibenstromas und die Hämolyse) Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie 6, 543, 552, 1902.
74. Pel, Ueber die Resistenz der roten Blutkörperchen bei entmilzten Hunden. D. A. f. klin. Med. Band 106.
75. Pollitzer, Ziegler, Helly, Zitiert nach Sattler.
76. Port, Deutsche medizinische Wochenschrift 1910, 31.
77. „ Die Resistenz der Erythrozyten, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 69, Heft 4.
78. Port, Die Saponinhämolyse und ihre Hemmung durch das Serum. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 99. 1910, S. 259.
79. Port, Ueber die Sublimathämolyse. Deutsches Archiv. f. klin. Med. 1906.
80. Pribram, Prager medizinische Wochenschrift 1912. 17.

81. Pringsheim, Zitiert nach Pribram.
82. Ranbousek, Beitrag zur Pathologie des Stoffwechsels und des Blutes bei chronischer Bleivergiftung. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie VII. p. 3 1910
83. Rensom, Saponin und sein Gegengift. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, 13.
84. Ribierre, De la resistance des globules rouges et des variations. Fol. Haem. 1905, Bd. II.
85. Ritz, Studien über Blutregenerationen bei experimentellen Anaemien. Fol. Haem. 186.
86. Rosenthal, Die sogenannte Pachydermie der Erythrozyten bei Phenylhydrazinanaemien. Fol. Haem. Bd. 10.
87. Rössle, Morphologische Veränderungen der roten Blutkörperchen durch inaktiviertes, spezifisch lytisches Blutserum. Münch med. Wochenschrift 1904. Nr 42.
88. Roth, Ueber die hämolytische Anaemie. Deutsches Archiv f. klin. Med 106 S. 137
89 Rowe, Das Verhalten der Resistenz und die Veränderungen der Stromata der Erythrozyten bei Vergiftungen mit Phenylhydrazin und Hydrabenzol. Dissertation Leipzig 1911.
90. Rywosch, Vergleichende Untersuchungen über die Resistenz der Erytrozyten einiger Säugetiere gegen hämolytische Agentien. Archiv für die gesamte Physiologie Bd. 116, 1907, S. 229.
91. Sabrazez, Aspect trouble de dilutions de sang leycemique La Sem. med. 1901, Nr. 24 p 1873.
92. Sachs, Wiener klin Wochenschrift 1908. Zitiert nach Port.
93. Sandaya, Resistenz der Erythrozyten bei verschiedenen Krankheiten. Inaugural-Dissertation. Göttingen 1912.
94. Sattler, Ueber experimentell erzeugte allgemeine Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen. Fol. Heam. IX S 216.
95. Schanzenbach, Zur Kenntnis der hämolytischen Saponinwirkung. Münch. med. Wochenschrift 1902, 44.
96. Schilling-Torgau.
97. Schminke u. Flury, Ueber das Verhalten der Erythrozyten bei chronischer Oelsäurevergiftung Archiv für experimentelle Path. u. Pharm. Bd. 64. S 126.
98. Stadelmann, Der Ikterus.
99. Sterling u. Oszesalski, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Blutentziehungen und subperitonealen Blutinjektionen auf die Zahl und Resistenz der roten Blutkörperchen. 109.

100. Strasser u. Neumann, Ueber die Resistenz der roten Blutkörperchen und die Wirkung von Eisen und Arsen. Medizinische Klinik 1909, Nr. 34.
101. Strauss, Ueber die Resistenz der roten Blutkörperchen beim Ikterus. Inaugural Dissertation Straßburg 1908.
102. Suzuki, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Erythrozytenveränderung bei Pyrodinvergiftung. Fol. Haem. Bd. 13, Heft 3.
103. Tallquist, Ueber experimentelle Blutgiftanaemien. Berlin 1900.
104. Tappeiner, Lehrbuch der Arzneimittellehre. Leipzig. F. C. W. Vogel 1902.
105. Tschistowitsch, Etudes sur l'immunisation contre, le serum d'anguilles. Annales de l'Institut Pasteur 1899.
106. Türk, Vorlesungen über klinische Hämotologie. Wien, Leipzig. W. Braumüller. 1904.
107. Vaquez et Ribierre, De la resistance du sang dans l'ictere, La semaine med. 1902. Zitiert nach Jakuschewsky.
108. Van de Velde, Zitiert nach Jakuschewsky.
109. Vidal et Abrami, Types divers d'icteres. Referiert in Fol. Haem. 1908 Bd. V.
110. Windaus, Ueber die Entgiftung der Saponine durch Cholesterine. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 42. 1909. S. 238.

Lebenslauf.

Ich, Aaron Schmul Kagan, mosaischer Konfession, bin am 22. September 1886 als Sohn des Kaufmanns Michel Kagan in Biela-Czerkow (Rußland) geboren.

Nachdem ich im Juni 1907 das Zeugnis der Reife an dem Gymnasium in Akkermann erhalten hatte, studierte ich Medizin an den Universitäten München (3 Semester), Genf (1 Semester), Berlin (6 Semester).

Während meiner Studienzeit habe ich die Vorlesungen und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten besucht: v. Beyer, v. Bergmann, Bier, Blumreich, Bonhoeffer, Bumm, Chodat, Flügge, Frank, Goldscheider, Guye, O. Hertwig, R. Hertwig, Heubner, His, Jung, Killian, Koblank, Kopsch, Kraus, Krückmann, Külbs, Lesser, Lewin, Meyer, Mollier, Orth, Passow, Pichet, Pick, Rubner, Rückert, Sigwart, Strauß, Thoner, Waldeyer, v. Wassermann.

Allen diesen Herren statte ich hierdurch meinen herzlichsten Dank ab.